# CellCept®
# Micofenolato mofetil




**Cápsulas duras 250 mg**
**Comprimidos recubiertos 500 mg**
Expendio bajo receta

## Composición

Cada cápsula dura contiene 250 mg de micofenolato mofetil, en un excipiente compuesto por almidón pregelatinizado 29,76 mg, croscarmelosa sódica 11,90 mg, povidona K-90: 5,95 mg y estearato de magnesio 4,50 mg.

Cada comprimido recubierto contiene 500 mg de micofenolato mofetil, en un excipiente compuesto por celulosa microcristalina 244 mg, croscarmelosa sódica 32,50 mg, povidona K-90: 24,40 mg, estearato de magnesio 12,20 mg y Opadry Lavender Y-510272-A: 24 mg.

## Acción terapéutica

Agente inmunosupresor selectivo.

## Indicaciones

CellCept, en combinación con ciclosporina y corticosteroides, está indicado para la profilaxis del rechazo agudo de trasplante en pacientes sometidos a trasplante alogénico renal, cardíaco o hepático.

CellCept está indicado en pacientes con nefritis lúpica.

***Precauciones relacionadas con las indicaciones***

Para la nefritis lúpica, debe administrarse CellCept en pacientes considerados adecuados, en referencia a los lineamientos terapéuticos más recientes u otra información relacionada.

## Características farmacológicas – Propiedades

***Propiedades farmacodinámicas***

*Código ATC:* L04A A06.
*Grupo farmacoterapéutico*: Agentes inmunosupresores.

*Mecanismo de acción*

El micofenolato mofetil es el éster 2-morfolinoetílico del MPA. El MPA es un inhibidor selectivo, no competitivo y reversible de la IMPDH ; inhibe, por tanto, la síntesis *de novo* del nucleótido guanosina, sin incorporación al ADN. El MPA tiene efectos citostáticos más potentes en los linfocitos que en otras células, ya que los linfocitos T y B dependen de una manera decisiva para su proliferación de la síntesis *de novo* de purinas, mientras que otros tipos de células pueden utilizar mecanismos de recuperación de purinas. Además de su efecto inhibitorio en la IMPDH y la consiguiente privación de linfocitos, el MPA también influye en los puntos de control celular responsables de la programación metabólica de los linfocitos. Se ha demostrado, utilizando células T CD4 + humanas, que el MPA modifica las actividades transcripcionales en los linfocitos pasando de un estado proliferativo a procesos catabólicos relevantes para el metabolismo y la supervivencia, conduciendo a un estado anérgico de las células T, por lo que las células dejan de responder a su antígeno específico.

***Propiedades farmacocinéticas***

*Absorción*

Tras la administración oral, el micofenolato mofetil se absorbe rápida y ampliamente; a continuación, se transforma en MPA, su metabolito activo, en un proceso de metabolización presistémica completa. La actividad inmunosupresora de CellCept está correlacionada con la concentración del MPA, según ha quedado demostrado por la supresión del rechazo agudo a continuación del trasplante renal. La biodisponibilidad media del micofenolato mofetil por vía oral, determinada mediante el ABC del MPA, es del 94% en comparación con la del micofenolato mofetil intravenoso. Los alimentos no tuvieron ningún efecto en el grado de absorción (ABC del MPA) del micofenolato mofetil administrado en dosis de 1,5 g, dos veces por día, a trasplantados renales. Sin embargo, se produjo una disminución de aproximadamente el 40% en la $C_{máx}$ del MPA en presencia de alimentos. El micofenolato mofetil no es detectable sistémicamente en el plasma después de su administración oral.

*Equivalencia de formas farmacéuticas orales*

Se ha evaluado la bioequivalencia de las formas farmacéuticas orales de CellCept. Dos comprimidos de 500 mg han demostrado ser bioequivalentes a cuatro cápsulas de 250 mg (*véase Posología y formas de administración*).

*Distribución*

Como consecuencia de la recirculación enterohepática, se suelen observar aumentos secundarios de la concentración plasmática de MPA después de aproximadamente 6-12 horas de la administración. Con la coadministración de colestiramina (4 g tres veces por día), se produce una reducción del AUC del MPA del orden del 40%, lo que es indicativo de una recirculación enterohepática importante.

El MPA, en concentraciones clínicamente relevantes, se une a la albumina plasmática en un 97%. En el postoperatorio inmediato (< 40 días posteriores al trasplante), los pacientes sometidos a trasplante renal, cardiaco y hepático presentaron unos valores medios del AUC del MPA aproximadamente un 30 % más bajo y una $C_{máx}$ aproximadamente de un 40 % más baja que en el periodo postoperatorio tardío (3 - 6 meses posteriores al trasplante).

*Biotransformación*

El MPA se metaboliza principalmente por la glucuronil-transferasa (isoforma UGT1A9), para formar el glucurónido fenólico inactivo del MPA (MPAG). *In vivo*, el MPAG se transforma de nuevo en MPA libre mediante la recirculación enterohepática. También se forma secundariamente acilglucurónido (AcMPAG). El AcMPAG tiene actividad farmacológica y se sospecha que es responsable de alguno de los efectos adversos del micofenolato mofetil (diarrea, leucopenia).

*Eliminación*

La cantidad de sustancia que se excreta en forma de MPA con la orina es despreciable (< 1% de la dosis). Después de la administración por vía oral de micofenolato mofetil radiomarcado, la recuperación de la dosis administrada es completa. Un 93% se recuperó en la orina y un 6% en las heces. La mayor parte de la dosis administrada (alrededor del 87%) se excreta por la orina en forma de MPAG.

El MPA y el MPAG no se eliminan por hemodiálisis en las concentraciones encontradas a nivel clínico. Sin embargo, en concentraciones plasmáticas elevadas de MPAG (> 100 µg/ml), se eliminan pequeñas cantidades del mismo. Al interferir con la circulación enterohepática del medicamento, los secuestradores de ácidos biliares como la colestiramina reducen el AUC del MPA *(véase Sobredosificación).*

La disposición del MPA depende de varios transportadores. Los polipéptidos transportadores de aniones orgánicos (OATPs) y la proteína 2 asociada con resistencia a múltiples fármacos (MRP2) están involucrados en la disposición del MPA; las isoformas OATP, MRP2 y la proteína de resistencia al cáncer de mama (BCRP) son transportadores vinculados con la excreción biliar de glucurónidos. La proteína 1 resistente a múltiples fármacos (MDR1) también es capaz de transportar MPA, pero su contribución parece estar limitada al proceso de absorción. En el riñón, el MPA y sus metabolitos interactúan potentemente con los transportadores renales de aniones orgánicos.

La recirculación enterohepática interfiere con la determinación precisa de los parámetros de disposición del MPA; sólo se pueden indicar valores aparentes. En voluntarios sanos y pacientes con enfermedades autoinmunes se observaron valores de aclaramiento aproximados de 10,6 l/h y 8,27 l/h respectivamente y valores de semivida de 17 h. En los

pacientes trasplantados, los valores medios de aclaramiento fueron más altos (rango 11,9-34,9 l/h) y los valores medios de semivida más cortos (5-11 h) con escasa diferencia entre los pacientes con trasplantes renales, hepáticos o cardiacos. En los diversos pacientes, estos parámetros de eliminación varían según el tipo de tratamiento conjunto con otros inmunosupresores, el tiempo postrasplante, la concentración de albúmina plasmática y la función renal. Estos factores explican por qué se observa una exposición reducida cuando se administra CellCept conjuntamente con ciclosporina (*ver Interacciones*) y por qué las concentraciones plasmáticas tienden a aumentar con el tiempo en comparación a lo que se observa inmediatamente después del trasplante.

***Poblaciones especiales***

*Insuficiencia renal*

En un ensayo con dosis única (6 individuos/grupo), se observó que para los individuos con insuficiencia renal crónica grave (filtración glomerular < 25 ml/min/1,73 m$^2$), el valor medio del AUC para el MPA plasmático fue de un 28-75% superior que para individuos sanos normales o en pacientes con menor deterioro renal. El valor medio del AUC del MPAG tras una dosis única en los sujetos con insuficiencia renal grave, fue 3-6 veces superior al presentado en los pacientes con deterioro renal leve o en los voluntarios sanos, lo que concuerda con la eliminación renal conocida del MPAG.

No se ha estudiado la administración de dosis múltiples de micofenolato mofetil en insuficiencia renal crónica grave.

*Retraso de la función renal del injerto después del trasplante*

En pacientes con retraso funcional del riñón trasplantado, el valor medio del $AUC_{(0-12)}$ del MPA fue comparable al observado en los pacientes sin retraso funcional postrasplante. Asimismo, el valor medio del $AUC_{(0-12)}$ del MPAG fue 2 - 3 veces superior al de los trasplantados sin retraso de la función del órgano. Puede darse un aumento transitorio de la fracción libre y la concentración en plasma del MPA en pacientes con retraso de la función renal del injerto. No se considera necesario realizar un ajuste de la dosis de CellCept.

*Insuficiencia hepática*

En voluntarios con cirrosis alcohólica se comprobó que los procesos de glucuronidación hepática del MPA estaban relativamente poco afectados por la enfermedad del parénquima hepático. Los efectos de la hepatopatía en este proceso dependen probablemente de la afección concreta de que se trate. Sin embargo, una hepatopatía con predominio del compromiso biliar, como la cirrosis biliar primaria, puede tener un efecto diferente.

*Población pediátrica*

Se han evaluado los parámetros farmacocinéticos de 49 pacientes pediátricos con trasplante renal (de entre 2 a 18 años de edad) tratados dos veces al día con 600 mg/m$^2$ de micofenolato mofetil administrados por vía oral. Con esta dosis se alcanzaron valores del AUC del MPA similares a los observados en pacientes adultos con trasplante renal, tratados con 1 g de CellCept dos veces al día, en los períodos postrasplante inicial y tardío.

Los valores del AUC del MPA en todos los grupos de edad fueron similares en los períodos postrasplante inicial y tardío.

No se ha establecido la seguridad en recién nacidos con bajo peso, neonatos o lactantes con nefritis lúpica (la experiencia de uso es limitada en dichos pacientes).

*Pacientes de edad avanzada*

La farmacocinética del micofenolato mofetil y sus metabolitos no se ha visto alterada en pacientes de mayor edad (≥ 65 años) en comparación con pacientes más jóvenes sometidos a trasplante.

*Pacientes que toman anticonceptivos orales*

En un ensayo realizado en 18 mujeres (que no tomaban otro inmunosupresor), durante 3 ciclos menstruales consecutivos, en el que se administraban conjuntamente CellCept (1 g, dos veces por día) y anticonceptivos orales combinados, que contenían etinilestradiol (de 0,02 mg a 0,04 mg) y levonorgestrel (de 0,05 mg a 0,15 mg), desogestrel (0,15 mg) o gestodeno (de 0,05 mg a 0,10 mg), no se puso de manifiesto una influencia clínicamente relevante de CellCept sobre la capacidad de los anticonceptivos orales para suprimir la ovulación. Los niveles séricos de LH, FSH

y progesterona no se modificaron significativamente.

La farmacocinética de los anticonceptivos orales no se vio afectada en un grado clínicamente relevante por la administración conjunta con CellCept *(véase Interacciones).*

***Datos preclínicos sobre seguridad***

En modelos experimentales, el micofenolato mofetil no fue carcinogénico. La dosis más alta ensayada en los estudios de carcinogénesis en animales resultó ser aproximadamente 2-3 veces la exposición sistémica (ABC o $C_{máx}$) observada en pacientes trasplantados renales a la dosis clínica recomendada de 2 g/día, y de 1,3 a 2 veces la exposición sistémica (AUC o $C_{máx}$) registrada en aquéllos sometidos a trasplante cardíaco con la dosis clínica recomendada de 3 g/día.

Dos estudios de genotoxicidad (ensayos *in vitro* de linfoma de ratón e *in vivo* del test del micronúcleo en médula ósea de ratón) indicaron que el micofenolato mofetil tenía potencial para causar aberración cromosómica. Estos efectos pueden estar relacionados con el mecanismo de acción, por ejemplo, inhibición de la síntesis de nucleótidos en células sensibles. No se demostró actividad genotóxica en otros ensayos *in vitro* para la detección de la mutación de genes.

*Toxicidad reproductiva*

En los estudios de teratogenia se produjeron resorciones fetales y malformaciones en ratas con dosis de 6 mg/kg/día (incluyendo anoftalmía, agnatia, e hidrocefalia) y en conejos con dosis de 90 mg/kg/día (incluyendo anormalidades cardiovasculares y renales, como ectopia del corazón y riñones ectópicos, y hernia diafragmática y umbilical), sin que se registrara toxicidad materna. La exposición sistémica a estos niveles es aproximadamente equivalente o menor a 0,5 veces la exposición clínica a la dosis recomendada de 2 g/día en los pacientes sometidos a trasplante renal y en torno a 0,3 veces la exposición clínica con la dosis recomendada de 3 g/día en aquéllos con trasplante cardíaco *(véase Precauciones y advertencias; Fertilidad, embarazo y lactancia).*

Los sistemas hematopoyético y linfático fueron los primeros órganos afectados en los estudios toxicológicos realizados con micofenolato mofetil en ratas, ratones, perros y monos. Estos efectos se observaron con valores de exposición sistémica equivalentes o inferiores a la exposición clínica con la dosis recomendada de 2 g/día en trasplantados renales. En perros se observaron efectos gastrointestinales a niveles de exposición sistémica equivalentes o menores a la exposición clínica a las dosis recomendadas. En monos, con la dosis más alta (niveles de exposición sistémica equivalente a o mayor que la exposición clínica), también se observaron efectos gastrointestinales y renales que concuerdan con la deshidratación. El perfil toxicológico no clínico de micofenolato mofetil parece estar de acuerdo con los eventos adversos observados en los ensayos clínicos en seres humanos que ahora proporcionan datos de seguridad de mayor relevancia para la población de pacientes *(véase Reacciones adversas).*

## Posología y formas de administración

El tratamiento debe ser iniciado y mantenido por especialistas debidamente cualificados en trasplantes.

El tratamiento con CellCept para la nefritis lúpica debe ser administrado por médicos especialistas con vasta experiencia en el tratamiento de la nefritis lúpica.

## Posología

***Uso en trasplante renal***

*Adultos*
El tratamiento debe iniciares en las 72 horas siguientes al trasplante. La dosis recomendada en trasplantados renales es de 1 g administrado dos veces por día (dosis diaria total = 2 g).

*Población pediátrica entre 2 y 18 años*
La dosis recomendada de micofenolato mofetil es de 600 mg/m$^2$, administrada dos veces al día por vía oral (hasta un máximo de 2 g diarios). Las cápsulas deben prescribirse únicamente a pacientes con una superficie corporal de 1,25 m$^2$ como mínimo. Los pacientes con una superficie corporal de 1,25 como mínimo. Los pacientes con una superficie corporal de 1,25 a 1,5 m$^2$ deben recibir una dosis de 750 mg, dos veces por día de cápsulas de micofenolato mofetil (dosis diaria total = 1,5 g). Los pacientes con una superficie corporal mayor de 1,5 m$^2$ deben recibir una dosis de 1 g, dos veces al día de cápsulas de micofenolato mofetil (dosis diaria total = 2 g). Debido a que algunas reacciones adversas ocurren con mayor frecuencia en este grupo etario *(véase Reacciones adversas),* en comparación con los adultos, es

posible que sea necesario efectuar reducciones temporales o interrupción del tratamiento; esto deberá tener en cuenta factores clínicos relevantes, incluyendo la gravedad del evento.

*Población pediátrica < 2 años*
Existen datos limitados de seguridad y eficacia en niños con una edad inferior a los 2 años. Estos son insuficientes para realizar recomendaciones posológicas y, por consiguiente, no se recomienda su uso en este grupo de edad.

***Uso en trasplante cardíaco***

*Adultos*
El tratamiento debe iniciarse en los 5 días siguientes al trasplante. La dosis recomendada en los pacientes sometidos a trasplante cardíaco es de 1,5 g administrados dos veces por día (dosis diaria total = 3 g).

*Población pediátrica*
No hay datos disponibles en pacientes pediátricos con trasplante cardíaco.

***Uso en trasplante hepático***

*Adultos*
Se debe administrar CellCept intravenoso (IV) durante los 4 días siguientes al trasplante hepático, posteriormente se comenzará con la administración de CellCept oral, tan pronto como ésta sea tolerada. La dosis oral recomendada en los pacientes sometidos a trasplante hepático es de 1,5 g administrados dos veces por día (dosis diaria total = 3 g).

*Población pediátrica*
No hay datos disponibles en pacientes pediátricos con trasplante hepático.

***Empleo en nefritis lúpica***

*Pacientes adultos*
La dosis habitual es de 250 a 1.000 mg de micofenolato mofetil, administrada por vía oral dos veces al día cada 12 horas luego de las comidas.

La dosis debe ajustarse de acuerdo a la edad y los síntomas del paciente, con un límite máximo de 3.000 mg por día.

*Niños*
La dosis habitual es de 150 a 600 mg/m$^2$ de micofenolato mofetil, administrada por vía oral dos veces al día cada 12 horas luego de las comidas.

La dosis debe ajustarse de acuerdo a la edad y los síntomas del paciente, con un límite máximo de 2.000 mg por día.

*Precauciones relacionadas con la dosis y la administración*
En el caso de la nefritis lúpica, por lo general deben coadministrarse corticosteroides al iniciar el tratamiento con CellCept.

***Uso en poblaciones especiales***

*Pacientes de edad avanzada*
La dosis recomendada en pacientes de edad avanzada es de 1 g administrado dos veces al día en el trasplante renal y 1,5 g dos veces al día en los trasplantes cardiaco y hepático.

*Insuficiencia renal*
En pacientes sometidos a trasplante renal con insuficiencia renal crónica grave (filtración glomerular < 25 ml/min/1,73 m$^2$) deben evitarse dosis superiores a 1 g dos veces por día fuera del período inmediatamente posterior al trasplante. Se debe observar cuidadosamente a estos pacientes. No son necesarios ajustes posológicos en pacientes con retraso funcional del riñón trasplantado en el posoperatorio *(véase Características farmacológicas – Propiedades; Propiedades farmacocinéticas).*

Para pacientes con retraso funcional del riñón trasplantado en el postoperatorio, no se recomienda ajuste de dosis, pero los mismos deben ser monitoreados cuidadosamente *(véase Características farmacológicas – Propiedades; Propiedades farmacocinéticas).* No existen datos sobre los pacientes sometidos a trasplante cardíaco o hepático con insuficiencia renal crónica grave.

*Insuficiencia hepática grave*
Los pacientes sometidos a trasplante renal con enfermedad grave del parénquima hepático, no precisan ajustes de dosis. No existen datos sobre los pacientes sometidos a trasplante cardíaco con enfermedad grave del parénquima hepático.

*Tratamiento durante episodios de rechazo*
El ácido micofenólico (MPA) es el metabolito activo del micofenolato mofetil. El rechazo del riñón trasplantado no provoca cambios en la farmacocinética del MPA; no es necesario reducir la dosis o interrumpir el tratamiento con CellCept. No hay fundamentos para ajustar la dosis de CellCept tras el rechazo del corazón trasplantado. No se dispone de datos farmacocinéticos durante el rechazo del hígado trasplantado.

*Población pediátrica*
No se dispone de datos sobre el tratamiento del rechazo inicial o refractario en pacientes pediátricos sometidos a trasplante.

## Forma de administración

Administración oral.

*Precauciones que se deben tomar antes de manipular o administrar el medicamento*

Dado que se han observado efectos teratogénicos del micofenolato mofetil en ratas y conejos, no se deben abrir o triturar las cápsulas para evitar la inhalación del polvo contenido en las cápsulas, así como el contacto directo con la piel o las membranas mucosas. En caso de contacto, se debe lavar la parte afectada con abundante agua y jabón; los ojos se deben lavar con agua corriente.

## Contraindicaciones

- CellCept no se debe administrar a pacientes con hipersensibilidad conocida al micofenolato mofetil, al ácido micofenólico o a alguno de los excipientes incluidos en la sección *Composición.* Se han descrito reacciones de hipersensibilidad a CellCept *(véase Reacciones adversas).*

- CellCept no se debe administrar en mujeres en edad fértil que no utilicen métodos anticonceptivos altamente eficaces *(véase Precauciones y advertencias, Fertilidad, embarazo y lactancia).*

  No se debe comenzar el tratamiento con CellCept en mujeres en edad fértil sin el resultado de una prueba de embarazo para descartar el uso accidental en el embarazo (*véase Precauciones y advertencias; Fertilidad, embarazo y lactancia*).

- CellCept no se debe administrar en mujeres en período de lactancia.*(véase Precauciones y advertencias; Fertilidad, embarazo y lactancia).*

## Precauciones y advertencias

***Neoplasias***

Los pacientes que reciben CellCept como parte de un tratamiento inmunosupresor en combinación con otros medicamentos, presentan un mayor riesgo de desarrollar linfomas y otros tumores malignos, en especial de la piel *(véase Reacciones adversas).* El riesgo parece estar relacionado con la intensidad y la duración de la inmunosupresión más que con el uso de un fármaco determinado.

Como norma general para minimizar el riesgo de cáncer de piel, se debe limitar la exposición a la luz solar y a la luz UV mediante el uso de ropa protectora y el empleo de pantalla solar con alto factor de protección.

***Infecciones***

Los pacientes tratados con inmunosupresores, incluido CellCept, tienen un riesgo elevado de sufrir infecciones oportunistas (bacterianas, fúngicas, víricas y protozoarias), infecciones mortales y sepsis (*véase Reacciones adversas*).

Estas infecciones pueden incluir reactivaciones de virus latentes, como la hepatitis B o C, e infecciones causadas por poliomavirus (nefropatía asociada con el virus BK, leucoencefalopatía multifocal progresiva (LMP) vinculada con el virus JC). Se han notificado casos de hepatitis debidos a reactivación de hepatitis B o C en pacientes portadores tratados con inmunosupresores. Estas infecciones se han relacionado a menudo con una elevada carga de inmunosupresión total que puede dar lugar a trastornos graves e incluso mortales para el paciente, por tanto los médicos deben tener esto en cuenta a la hora de hacer el diagnóstico diferencial en los pacientes inmunodeprimidos que presentan deterioro en la función renal o síntomas neurológicos. El ácido micofenólico tiene un efecto citostático sobre los linfocitos B y T, por lo que puede producirse un aumento de la gravedad de la enfermedad COVID-19, y debe considerar una actuación clínica apropiada.

En los pacientes que reciben CellCept en combinación con otros inmunosupresores, se han notificado casos de hipogammaglobulinemia en asociación con infecciones recurrentes. En algunos casos, la sustitución de CellCept por un inmunosupresor alternativo, ha dado lugar a que los niveles de IgG en suero vuelvan a la normalidad. A los pacientes en tratamiento con CellCept, que desarrollan infecciones recurrentes, se les debe controlar las inmunoglobulinas séricas. En caso de hipogammaglobulinemia sostenida, clínicamente relevante, se debe considerar una acción clínica apropiada, teniendo en cuenta los efectos citostáticos potentes que el ácido micofenólico tiene en los linfocitos T y B.

Se han publicado informes de bronquiectasias en adultos y niños que recibieron CellCept en combinación con otros inmunosupresores. En algunos de estos casos, la sustitución de CellCept por otro inmunosupresor ha dado como resultado una mejora en los síntomas respiratorios. El riesgo de bronquiectasias puede estar relacionado con hipogammaglobulinemia o con un efecto directo sobre el pulmón. También se han notificado casos aislados de enfermedad pulmonar intersticial y fibrosis pulmonar, algunos de los cuales fueron mortales (*véase Reacciones adversas*). Se recomienda que se monitorice a los pacientes que desarrollen síntomas pulmonares persistentes, tales como tos y disnea.

***Sangre y sistema inmune***

Se debe monitorizar a los pacientes en tratamiento con CellCept debido a la neutropenia, la cual podría estar relacionada con el propio CellCept, con medicamentos concomitantes, con infecciones virales, o con la combinación de estas causas. En los pacientes tratados con CellCept se deben realizar hemogramas completos una vez por semana durante el primer mes, dos veces por mes durante los meses segundo y tercero de tratamiento y, a continuación, una vez por mes durante todo el resto del primer año. Se debería interrumpir o finalizar el tratamiento con CellCept si se desarrollase neutropenia (recuento absoluto de neutrófilos $< 1{,}3 \times 10^3$/microlitro).

En pacientes tratados con CellCept en combinación con otros agentes inmunosupresores, se han notificado casos de aplasia pura de células rojas (APCR). Se desconoce el mecanismo por el cual el micofenolato mofetil induce APCR. La APCR se puede resolver mediante reducción de la dosis o interrumpiendo el tratamiento con CellCept. Cualquier cambio en el tratamiento con CellCept, debe llevarse a cabo bajo una supervisión adecuada del paciente que recibe el trasplante para minimizar el riesgo de rechazo al injerto (*véase Reacciones adversas*).

Se debe indicar a los pacientes que reciben tratamiento con CellCept que comuniquen inmediatamente cualquier evidencia de infección, hematomas no esperados, hemorragias o cualquier otra manifestación de depresión de la médula ósea.

Se debe informar a los pacientes que, durante el tratamiento con CellCept, las vacunaciones pueden ser menos eficaces y que se debe evitar el empleo de vacunas atenuadas de organismos vivos (ver sección 4.5). Se debe considerar la vacunación contra la gripe. El médico deberá observar las directrices nacionales para la vacunación contra la gripe.

***Gastrointestinal***

Se ha relacionado CellCept con un aumento en la incidencia de efectos adversos en el aparato digestivo, entre los que se incluyen casos poco frecuentes de ulceraciones en el tracto gastrointestinal, hemorragias y perforaciones. CellCept debe administrarse con precaución en pacientes con enfermedad activa grave del aparato digestivo.

CellCept es un inhibidor de la inosina-monofosfato-deshidrogenasa (IMPDH), por lo que debe evitarse su empleo en pacientes con deficiencia hereditaria rara de la hipoxantina-guanina fosforribosil transferasa (HGPRT), como es el caso de los Síndromes de Lesch-Nyhan y Kelley-Seegmiller.

***Interacciones***

Se debe actuar con precaución cuando se cambie el tratamiento de combinación de las pautas que incluyan inmunosupresores que interfieran con la recirculación enterohepática del MPA, como por ejemplo la ciclosporina, a otros carentes de este efecto, como tacrolimus, sirolimus, belatacept, o viceversa, ya que esto podría dar lugar a cambios de la exposición al *MPA).* Se deben utilizar con precaución los fármacos que interfieran con el ciclo enterohepático de MPA, (por ejemplo, colestiramina, antibióticos) debido a su potencial para disminuir los niveles plasmáticos y la eficacia de CellCept *(véase Interacciones).* La monitorización farmacoterapéutica del MPA puede ser conveniente cuando se cambia el tratamiento de combinación (por ejemplo, de ciclosporina a tacrolimus o viceversa) o para asegurar una inmunosupresión adecuada en pacientes con alto riesgo inmunológico (por ejemplo, riesgo de rechazo, tratamiento con antibióticos, adición o suspensión de un medicamento que con el que podría interaccionar).

No se recomienda administrar CellCept al mismo tiempo que azatioprina, ya que no se ha estudiado su administración concomitante.

No se ha establecido el balance riesgo-beneficio de micofenolato mofetil en combinación con sirolimus *(véase Interacciones).*

***Poblaciones especiales***

Los pacientes de edad avanzada pueden tener un mayor riesgo de acontecimientos adversos, como ciertas infecciones (incluyendo enfermedad tisular invasiva por citomegalovirus) y posibles hemorragias gastrointestinales y edema pulmonar, en comparación con los individuos más jóvenes (*véase Reacciones adversas*).

***Efectos teratogénicos***

Micofenolato es un potente teratógeno humano. Se han notificado abortos espontáneos (tasas de 45% al 49%) y malformaciones congénitas (tasas estimadas de 23% al 27%) después de la exposición al micofenolato mofetil durante el embarazo. Por lo tanto, CellCept está contraindicado en el embarazo, a menos que no haya disponibles tratamientos alternativos adecuados para prevenir el rechazo del trasplante. Las pacientes mujeres en edad fértil deben ser conscientes de los riesgos y deben seguir las recomendaciones proporcionadas en *Fertilidad, embarazo y lactancia* (por ejemplo, métodos anticonceptivos, prueba de embarazo) antes, durante y después del tratamiento con CellCept. El médico debe asegurar que las mujeres que toman micofenolato son conscientes del riesgo de perjudicar al bebé, de la necesidad de una anticoncepción eficaz y de la necesidad de consultar inmediatamente con su médico si hay posibilidad de embarazo.

***Anticoncepción (véase Fertilidad, embarazo y lactancia)***

Dada la sólida evidencia clínica que muestra un alto riesgo de aborto y malformaciones congénitas cuando se usa micofenolato mofetil durante el embarazo, se deben tomar todas las medidas necesarias para evitar el embarazo durante el tratamiento. Por tanto, las mujeres en edad fértil deben utilizar al menos un método confiable de anticoncepción *(véase Contraindicaciones)* antes de comenzar el tratamiento, a lo largo del mismo, y durante seis semanas después de finalizar con CellCept. Se aconseja utilizar simultáneamente dos métodos complementarios de anticoncepción para minimizar el riesgo potencial de fallo de las medidas anticonceptivas y de embarazo no intencionado.

Para consultar las medidas de anticoncepción en hombres *véase Fertilidad, embarazo y lactancia.*

***Materiales informativos de seguridad***

Con el fin de ayudar a los pacientes a evitar una exposición fetal al micofenolato y para proporcionar una información adicional de seguridad importante, el titular de la autorización de comercialización proporcionará materiales informativos de seguridad a los profesionales sanitarios. Los materiales informativos de seguridad reforzarán las advertencias sobre la teratogenicidad de micofenolato, proporcionando asesoramiento sobre anticoncepción antes de iniciar el tratamiento y orientando sobre la necesidad de pruebas de embarazo. El médico debe proporcionar la información completa para el paciente sobre el riesgo teratogénico y las medidas de prevención de embarazo a las mujeres en edad fértil y en su caso también a pacientes varones.

***Precauciones adicionales***

Los pacientes no deben donar sangre durante el tratamiento o al menos durante las 6 semanas siguientes a la interrupción del tratamiento con micofenolato. Los hombres no deben donar semen durante el tratamiento o durante los 90 días siguientes a la interrupción del tratamiento con micofenolato.

***Contenido en sodio***

Este medicamento contiene menos de 1 mmol de sodio (23 mg) por cápsula; esto es, esencialmente "exento de sodio".

***Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas***

La influencia de CellCept sobre a capacidad para conducir y utilizar máquinas es moderada.

CellCept puede causar somnolencia, confusión, mareo, temblor o hipotensión, y por lo tanto se debe aconsejar a los pacientes que tengan precaución cuando conduzcan o utilicen máquinas.

***Fertilidad, embarazo y lactancia***

*Mujeres en edad fértil*

Se debe evitar el embarazo mientras se está en tratamiento con micofenolato mofetil. Por tanto, las mujeres en edad fértil deben utilizar al menos un método confiable de anticoncepción *(véase Contraindicaciones)* antes de comenzar el tratamiento con CellCept, a lo largo del mismo, y durante seis semanas después de finalizar el tratamiento con CellCept. Se recomienda el uso simultáneo de dos métodos anticonceptivos complementarios.

*Embarazo*

CellCept está contraindicado durante el embarazo a menos que no haya disponible un tratamiento alternativo adecuado para prevenir el rechazo de trasplante. No se debe empezar el tratamiento sin que se haya obtenido resultado negativo en una prueba de embarazo para descartar el uso accidental en el embarazo (*véase Contraindicaciones*).

Las pacientes en edad fértil deben ser conscientes del aumento del riesgo de pérdida del embarazo y de malformaciones congénitas al inicio del tratamiento y deben ser asesoradas sobre la prevención y la planificación del embarazo.

Antes de comenzar la terapia con CellCept, las pacientes en edad fértil deben de haber obtenido dos resultados negativos en las pruebas de embarazo realizadas en suero o en orina con una sensibilidad de al menos 25 mUI/ml para descartar la exposición accidental del embrión a micofenolato. Se recomienda que la segunda prueba se realice a los 8-10 días después de la primera. Para trasplantes procedentes de donantes fallecidos, si no es posible realizar dos pruebas 8-10 días antes de iniciar el tratamiento (debido al momento en el que está disponible el órgano para el trasplante), se debe realizar una prueba de embarazo inmediatamente antes de empezar el tratamiento y otra prueba 8-10 días después. Se deben repetir las pruebas de embarazo según se requiera clínicamente (por ejemplo, después de que se informe de alguna interrupción en la anticoncepción). Los resultados de todas las pruebas de embarazo se deben analizar con la paciente. Debe indicarse a las pacientes que consulten inmediatamente con su médico en caso de quedar embarazadas.

Micofenolato es un potente teratógeno humano con un aumento del riesgo de abortos espontáneos y malformaciones congénitas en caso de exposición materna durante el embarazo:

- Se han informado abortos espontáneos en un 45% a un 49% de mujeres embarazadas expuestas a micofenolato mofetil, en comparación con una tasa reportada entre el 12% y el 33% en pacientes con trasplante de órgano sólido tratados con otros inmunosupresores distintos al micofenolato mofetil.
- Basado en la bibliografía, se produjeron malformaciones en el 23% al 27% de los nacidos vivos en mujeres expuestas a micofenolato mofetil durante el embarazo (comparado con el 2% al 3% de los nacidos vivos en la población general y con aproximadamente el 4% al 5% de los pacientes con trasplante de órgano sólido tratados con inmunosupresores distintos al micofenolato mofetil).

Tras la comercialización se han observado malformaciones congénitas, incluyendo notificaciones de malformaciones múltiples, en hijos de pacientes expuestas durante el embarazo a CellCept en combinación con otros inmunosupresores. Las siguientes malformaciones fueron informadas con mayor frecuencia:

- Anomalías del oído (por ejemplo, anomalía de la formación o carencia del oído externo), atresia del conducto auditivo externo (oído medio).
- Malformaciones faciales como labio leporino, paladar hendido, micrognatia e hipertelorismo de las órbitas.

- Anomalías del ojo (por ejemplo, coloboma).
- Cardiopatías congénitas como defectos de la pared auricular y ventricular.
- Malformaciones de los dedos (por ejemplo, polidactilia, sindactilia).
- Malformaciones traqueo-esofágicas (por ejemplo, atresia esofágica).
- Malformaciones del sistema nervioso como espina bífida.
- Anomalías renales.

Además, ha habido notificaciones aisladas de las siguientes malformaciones:
- Microftalmía.
- Quiste congénito de plexo coroideo.
- Agenesia del *septum pellucidum*.
- Agenesia de nervio olfatorio.

Los estudios en animales han mostrado toxicidad reproductiva (*véase Características farmacológicas – Propiedades, Datos preclínicos sobre seguridad*).

*Lactancia*

En ratas lactantes se ha demostrado que el micofenolato mofetil se elimina en la leche. Se desconoce si esta sustancia se elimina en la leche humana. CellCept está contraindicado en mujeres durante el período de lactancia, debido al riesgo potencial de reacciones adversas graves al micofenolato mofetil en niños lactantes (*véase Contraindicaciones*).

*Hombres*

La evidencia clínica limitada no indica un mayor riesgo de malformaciones o aborto involuntario después de la exposición del padre a micofenolato mofetil.

MPA es un potente teratógeno. Se desconoce si MPA está presente en el semen. Los cálculos basados en datos en animales muestran que la cantidad máxima de MPA que potencialmente podría ser transferida a la mujer es tan baja que es poco probable que tenga un efecto. En estudios en animales a concentraciones que exceden solo en pequeños márgenes las exposiciones terapéuticas en humanos, se ha demostrado que el micofenolato es genotóxico, de modo que no se puede excluir completamente el riesgo de efectos genotóxicos en las células espermáticas.

Por tanto, se recomiendan las siguientes medidas de precaución a los pacientes masculinos sexualmente activos o a sus parejas femeninas que utilicen métodos anticonceptivos fiables durante el tratamiento del paciente masculino y durante al menos 90 días después de la interrupción del tratamiento con micofenolato mofetil. Los pacientes masculinos en edad fértil deben conocer y consultar con un médico los riesgos potenciales de engendrar un hijo.

*Fertilidad*

El micofenolato mofetil no tuvo efecto alguno en la fertilidad de las ratas macho a dosis orales de hasta 20 mg/kg/día. La exposición sistémica a esta dosis representa 2-3 veces la exposición clínica a la dosis recomendada de 2 g/día en los pacientes sometidos a trasplante renal y de 1,3 a 2 veces la exposición clínica con la dosis recomendada de 3 g/día en los pacientes sometidos a trasplante cardiaco. En un estudio de la reproducción y la fertilidad llevado a cabo en ratas hembra, dosis orales de 4,5 mg/kg/día causaron malformaciones (incluyendo anoftalmia, agnatia, e hidrocefalia) en la primera generación de crías, sin que se detectara toxicidad en las madres. La exposición sistémica a esta dosis fue aproximadamente 0,5 veces la exposición clínica a la dosis recomendada de 2 g/día en los pacientes sometidos a trasplante renal y de 0,3 veces la exposición clínica con la dosis recomendada de 3 g/día en los pacientes sometidos a trasplante cardiaco. No se evidenció ningún efecto en la fertilidad y la reproducción de las ratas madre ni en la generación siguiente.

***Uso pediátrico***

*Véanse Posología y formas de administración y Características farmacológicas – Propiedades, Propiedades farmacocinéticas.*

**Interacciones con otros medicamentos y otras formas de interacción**

*Aciclovir*

Se observaron concentraciones plasmáticas de aciclovir más altas cuando se asocia con micofenolato mofetil que cuando se administra aciclovir sólo. Los cambios en la farmacocinética del MPAG (el glucurónido fenólico del MPA) fueron mínimos (aumentos del MPAG en torno al 8%) y no se consideran clínicamente significativos. Dado que las concentraciones plasmáticas de MPAG y aciclovir aumentan cuando está deteriorada la función renal, existe la posibilidad de que micofenolato mofetil y aciclovir, o sus profármacos, por ejemplo, valaciclovir, compitan en la secreción tubular y se eleve aún más la concentración de ambas sustancias.

*Antiácidos e inhibidores de la bomba de protones (IBPs)*

Se observó un descenso en la exposición del ácido micofenólico cuando son administrados con CellCept los antiácidos, tales como hidróxidos de magnesio y aluminio, e inhibidores de la bomba de protones, incluyendo lansoprazol y pantoprazol. Cuando se compara la tasa de rechazo de trasplante o la tasa de pérdida de injerto entre pacientes en tratamiento con CellCept que toman inhibidores de la bomba de protones y pacientes en tratamiento con CellCept que no toman inhibidores de la bomba de protones, no se encuentran diferencias significativas. Estos datos pueden extrapolarse a todos los antiácidos porque la disminución en la exposición cuando CellCept se administra con hidróxidos de magnesio y aluminio es considerablemente menor que cuando CellCept se administra con inhibidores de la bomba de protones.

*Medicamentos que interfieren con la recirculación enterohepática (por ejemplo, colestiramina, ciclosporina A, antibióticos)*

Se debe tener precaución cuando se empleen medicamentos que interfieran con la recirculación enterohepática, debido a su potencial para reducir la eficacia de CellCept.

*Colestiramina*

Tras la administración de una dosis única de 1,5 g de micofenolato mofetil a sujetos sanos tratados previamente con 4 g de colestiramina, tres veces por día, durante 4 días, se observó la disminución del ABC del MPA en un 40% *(véanse Precauciones y advertencias y Características farmacológicas – Propiedades, Propiedades farmacocinéticas)*. Se deberá tener precaución cuando se administren conjuntamente, debido a su potencial para reducir la eficacia de CellCept.

*Ciclosporina A*

La farmacocinética de la ciclosporina A (CsA) no experimenta variaciones debidas a micofenolato mofetil. Sin embargo, si cesa la administración concomitante de ciclosporina, es previsible un aumento del AUC del MPA en torno al 30%. La CsA interfiere con la recirculación enterohepática del MPA del 30%-50% en pacientes con trasplante renal tratados con CellCept y CsA, comparado con los pacientes que reciben sirolimus o belatacept y dosis similares de CellCept (*véase también Precauciones y advertencias*). Por el contrario, se deben esperar cambios en la exposición del MPA cuando los pacientes cambian la CsA por uno de los inmunosupresores que no interfieren con el ciclo enterohepático del MPA.

Los antibióticos que eliminan en el intestino bacterias productoras de β−glucuronidasa (por ejemplo, aminoglucósidos, cefalosporinas, fluoroquinolonas y penicilina) pueden interferir con la recirculación enterohepática de MPAG/MPA, lo que conduce a una exposición sistémica de MPA reducida. La información sobre los siguientes antibióticos está disponible:

*Ciprofloxacina y amoxicilina más ácido clavulánico*

En pacientes que han recibido un trasplante de riñón, se han notificado casos en los que la dosis inicial de MPA se reduce en torno a un 50% en los días inmediatamente posteriores al inicio del tratamiento oral con ciprofloxacina o amoxicilina más ácido clavulánico. Este efecto tiende a disminuir con el uso continuado de estos antibióticos y suele remitir a los pocos días de la suspensión del antibiótico. Un cambio en la dosis inicial puede no modificar la exposición global a MPA. Por lo tanto, si no existe una evidencia clínica de disfunción del injerto, en general no será necesario realizar un cambio en la dosis de CellCept. No obstante, se debe efectuar un cuidadoso seguimiento clínico durante todo el tiempo en que se administre la combinación y durante un corto período después de la suspensión de la antibioticoterapia.

*Norfloxacina y metronidazol*

No se ha observado interacción significativa en la administración concomitante de CellCept con norfloxacina o con metronidazol en voluntarios sanos. Sin embargo, norfloxacina y metronidazol combinados redujeron la exposición al MPA en aproximadamente un 30% después de una dosis única de CellCept.

*Trimetoprima/sulfametoxazol*

No se observó ningún efecto sobre la biodisponibilidad del MPA.

*Medicamentos que afectan la glucuronidación (por ejemplo, isavuconazol, telmisartán)*

La administración concomitante de medicamentos que afectan la glucuronidación de MPA puede modificar la exposición a MPA. Por lo tanto, se recomienda precaución cuando se administran estos fármacos concomitantemente con CellCept.

*Isavuconazol*

Se observó un aumento de la exposición al MPA ($ABC_{0-\infty}$) en un 35% con la administración concomitante de isavuconazol.

*Telmisartán*

La administración concomitante de telmisartán y CellCept dio como resultado una reducción de aproximadamente 30% de las concentraciones de ácido micofenólico (MPA). Telmisartán cambia la eliminación del MPA potenciando la expresión de RAPP gamma (receptor gamma activado por el proliferador de peroxisomas), que a su vez da como lugar a un aumento en la expresión y actividad de la isoforma 1A9 de la glucuroniltransferasa uridina difosfato (UGT1A9). No se observaron consecuencias clínicas en la farmacocinética de la interacción fármaco-fármaco, cuando se comparan las tasas de rechazo de trasplante y las de pérdida del injerto, o los perfiles de reacciones adversas entre los pacientes que toman CellCept con o sin telmisartán como medicación concomitante.

*Ganciclovir*

Teniendo en cuenta los resultados de un estudio de administración de dosis única a las dosis recomendadas de micofenolato oral y ganciclovir intravenoso, así como los conocidos efectos de la insuficiencia renal en la farmacocinética del CellCept *(véanse Características farmacológicas – Propiedades, Propiedades farmacocinéticas y Posología y formas de administración)* y de ganciclovir, se prevé que la administración conjunta de estos fármacos (que compiten por los mismos mecanismos de la secreción tubular renal) dé lugar a un aumento de la concentración del MPAG y del ganciclovir. Como no hay indicios de que se produzca una alteración sustancial de la farmacocinética del MPA, no es necesario ajustar la dosis de CellCept. Se debería considerar las recomendaciones de dosis de ganciclovir, así como llevar a cabo una estrecha vigilancia en aquellos pacientes con insuficiencia renal y que estén siendo tratados simultáneamente con CellCept y ganciclovir o su profármaco valganciclovir.

*Anticonceptivos orales*

La farmacodinamia y la farmacocinética de los anticonceptivos orales no se vieron modificadas en un grado clínicamente relevante por la administración simultánea de CellCept *(véase Características farmacológicas – Propiedades, Propiedades farmacocinéticas).*

*Rifampicina*

En pacientes no tratados con ciclosporina, la administración concomitante de CellCept y rifampicina dio lugar a una disminución en la exposición al MPA del 18% al 70% ($ABC_{0-12\,h}$). Por lo tanto, se recomienda vigilar los niveles de exposición al MPA y ajustar las dosis de CellCept en consecuencia para mantener la eficacia clínica cuando se administra rifampicina de forma simultánea.

*Sevelamer*

La administración concomitante de CellCept con sevelamer disminuyó la $C_{máx}$ del MPA y el $ABC_{0-12h}$ en un 30% y 25%, respectivamente, sin consecuencias clínicas (por ejemplo: rechazo del injerto). Sin embargo, se recomendó

administrar CellCept al menos una hora antes o tres horas después del uso de sevelamer para minimizar el impacto sobre la absorción del MPA. Con respecto a los ligantes de fosfasto solo existen datos de CellCept con sevelamer.

*Tacrolimus*

En los pacientes sometidos a trasplante hepático que comenzaron con CellCept y tacrolimus, el AUC y la $C_{máx}$ del MPA no se vieron afectados en forma significativa por la administración conjunta con tacrolimus.

Por el contrario, hubo un aumento de aproximadamente un 20% en el AUC de tacrolimus cuando se administraron dosis múltiples de CellCept (1,5 g dos veces por día) a pacientes con trasplante hepático tratados con tacrolimus. Sin embargo, en pacientes con trasplante renal, la concentración de tacrolimus no pareció verse alterada por CellCept *(véase Precauciones y advertencias).*

*Vacunas de organismos vivos*

Las vacunas de organismos vivos no deben administrarse a pacientes con una respuesta inmune deteriorada. La respuesta de anticuerpos a otras vacunas puede verse disminuida *(véase Precauciones y advertencias).*

***Población pediátrica***

Los estudios de interacciones se han realizado sólo en adultos.

***Posibles interacciones***

La administración conjunta de probenecid y micofenolato mofetil en monos eleva al triple el valor del ABC del MPAG. En consecuencia, otros fármacos con secreción tubular renal pueden competir con el MPAG y provocar así un aumento de las concentraciones plasmáticas del MPAG o de la otra sustancia sujeta a secreción tubular.

## Reacciones adversas

***Resumen del perfil de seguridad***

Las reacciones adversas más comunes y/o severas asociadas a la administración de CellCept en combinación con ciclosporina y corticoesteroides fueron diarrea (hasta un 52,6%), leucopenia (hasta un 45,8%), infecciones bacterianas (hasta un 39,9%) y vómitos (hasta un 39,1%) entre otras. Se han observado también indicios de una frecuencia más alta de ciertos tipos de infección (*véase Advertencias y precauciones especiales de empleo*).

*Tabla de reacciones adversas*

Las reacciones adversas ocurridas durante los ensayos clínicos y la experiencia postcomercialización se enumeran en la Tabla 7, según la clasificación por órganos y sistemas de MedDRA (COS) junto con su frecuencia. La categoría de frecuencia correspondiente para cada reacción adversa está basada en la siguiente convención: *muy frecuentes* (≥ 1/10); *frecuentes* (≥ 1/100 a < 1/10); *poco frecuentes* (≥ 1/1.000 a < 1/100); *raras* (≥ 1/10.000 a < 1/1.000); *muy raras* (< 1/10.000). Debido a las grandes diferencias observadas en la frecuencia de determinadas reacciones adversas en las diferentes indicaciones para trasplante, la frecuencia se presenta por separado para los pacientes sometidos a trasplante renal, hepático y cardíaco.

**Tabla 7. Reacciones adversas**

| **Reacciones adversas (MedDRA) Clasificación por órganos y sistemas** | **Trasplante renal** | **Trasplante hepático** | **Trasplante cardíaco** |
|---|---|---|---|
| | **Frecuencia** | **Frecuencia** | **Frecuencia** |
| **Infecciones e infestaciones** | | | |
| Infecciones bacterianas | Muy frecuente | Muy frecuente | Muy frecuente |
| Infecciones fúngicas | Frecuente | Muy frecuente | Muy frecuente |
| Infecciones protozooarias | Poco frecuente | Poco frecuente | Poco frecuente |
| Infecciones virales | Muy frecuente | Muy frecuente | Muy frecuente |

| | | | |
|---|---|---|---|
| **Neoplasias benignas, malignas y no especificadas (incluyendo quistes y pólipos)** | | | |
| Neoplasia benigna de piel | Frecuente | Frecuente | Frecuente |
| Linfoma | Poco frecuente | Poco frecuente | Poco frecuente |
| Trastorno linfoproliferativo | Poco frecuente | Poco frecuente | Poco frecuente |
| Neoplasia | Frecuente | Frecuente | Frecuente |
| Cáncer de piel | Frecuente | Poco frecuente | Frecuente |
| **Trastornos de la sangre y del sistema linfático** | | | |
| Anemia | Muy frecuente | Muy frecuente | Muy frecuente |
| Aplasia pura de células rojas | Poco frecuente | Poco frecuente | Poco frecuente |
| Fallo de la médula ósea | Poco frecuente | Poco frecuente | Poco frecuente |
| Equimosis | Frecuente | Frecuente | Muy frecuente |
| Leucocitosis | Frecuente | Muy frecuente | Muy frecuente |
| Leucopenia | Muy frecuente | Muy frecuente | Muy frecuente |
| Pancitopenia | Frecuente | Frecuente | Poco frecuente |
| Pseudolinfoma | Poco frecuente | Poco frecuente | Frecuente |
| Trombocitopenia | Frecuente | Muy frecuente | Muy frecuente |
| **Trastornos del metabolismo y de la nutrición** | | | |
| Acidosis | Frecuente | Frecuente | Muy frecuente |
| Hipercolesterolemia | Muy frecuente | Frecuente | Muy frecuente |
| Hiperglicemia | Frecuente | Muy frecuente | Muy frecuente |
| Hiperpotasemia | Frecuente | Muy frecuente | Muy frecuente |
| Hiperlipidemia | Frecuente | Frecuente | Muy frecuente |
| Hipocalcemia | Frecuente | Muy frecuente | Frecuente |
| Hipopotasemia | Frecuente | Muy frecuente | Muy frecuente |
| Hipomagnesemia | Frecuente | Muy frecuente | Muy frecuente |
| Hipofosfatemia | Muy frecuente | Muy frecuente | Frecuente |
| Hiperuricemia | Frecuente | Frecuente | Muy frecuente |
| Gota | Frecuente | Frecuente | Muy frecuente |
| Pérdida de peso | Frecuente | Frecuente | Frecuente |
| **Trastornos psiquiátricos** | | | |
| Estado confusional | Frecuente | Muy frecuente | Muy frecuente |
| Depresión | Frecuente | Muy frecuente | Muy frecuente |
| Insomnio | Frecuente | Muy frecuente | Muy frecuente |
| Agitación | Poco frecuente | Frecuente | Muy frecuente |
| Ansiedad | Frecuente | Muy frecuente | Muy frecuente |
| Pensamiento anormal | Poco frecuente | Frecuente | Frecuente |
| **Trastornos del sistema nervioso** | | | |
| Mareo | Frecuente | Muy frecuente | Muy frecuente |
| Dolor de cabeza | Muy frecuente | Muy frecuente | Muy frecuente |
| Hipertonia | Frecuente | Frecuente | Muy frecuente |
| Parestesia | Frecuente | Muy frecuente | Muy frecuente |
| Somnolencia | Frecuente | Frecuente | Muy frecuente |
| Temblor | Frecuente | Muy frecuente | Muy frecuente |
| Convulsión | Frecuente | Frecuente | Frecuente |
| Disgeusia | Poco frecuente | Poco frecuente | Frecuente |
| **Trastornos cardíacos** | | | |
| Taquicardia | Frecuente | Muy frecuente | Muy frecuente |
| **Trastornos vasculares** | | | |
| Hipertensión | Muy frecuente | Muy frecuente | Muy frecuente |
| Hipotensión | Frecuente | Muy frecuente | Muy frecuente |
| Linfocele | Poco frecuente | Poco frecuente | Poco frecuente |
| Trombosis venosa | Frecuente | Frecuente | Frecuente |
| Vasodilatación | Frecuente | Frecuente | Muy frecuente |
| **Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos** | | | |
| Bronquiectasias | Poco frecuente | Poco frecuente | Poco frecuente |
| Tos | Muy frecuente | Muy frecuente | Muy frecuente |
| Disnea | Muy frecuente | Muy frecuente | Muy frecuente |

| | | | |
|---|---|---|---|
| Enfermedad pulmonar insterstícial | Poco frecuente | Muy rara | Muy rara |
| Derrame pleural | Frecuente | Muy frecuente | Muy frecuente |
| Fibrosis pulmonar | Muy rara | Poco frecuente | Poco frecuente |
| **Trastornos gastrointestinales** | | | |
| Distensión abdominal | Frecuente | Muy frecuente | Frecuente |
| Dolor abdominal | Muy frecuente | Muy frecuente | Muy frecuente |
| Colitis | Frecuente | Frecuente | Frecuente |
| Estreñimiento | Muy frecuente | Muy frecuente | Muy frecuente |
| Disminución del apetito | Frecuente | Muy frecuente | Muy frecuente |
| Diarrea | Muy frecuente | Muy frecuente | Muy frecuente |
| Dispepsia | Muy frecuente | Muy frecuente | Muy frecuente |
| Esofagitis | Frecuente | Frecuente | Frecuente |
| Eructos | Poco frecuente | Poco frecuente | Frecuente |
| Flatulencia | Frecuente | Muy frecuente | Muy frecuente |
| Gastritis | Frecuente | Frecuente | Frecuente |
| Hemorragia gastrointestinal | Frecuente | Frecuente | Frecuente |
| Úlcera gastrointestinal | Frecuente | Frecuente | Frecuente |
| Hiperplasia gingival | Frecuente | Frecuente | Frecuente |
| Íleo | Frecuente | Frecuente | Frecuente |
| Ulceración bucal | Frecuente | Frecuente | Frecuente |
| Náuseas | Muy frecuente | Muy frecuente | Muy frecuente |
| Pancreatitis | Poco frecuente | Frecuente | Poco frecuente |
| Estomatitis | Frecuente | Frecuente | Frecuente |
| Vómitos | Muy frecuente | Muy frecuente | Muy frecuente |
| **Trastornos del sistema inmunológico** | | | |
| Hipersensibilidad | Poco frecuente | Frecuente | Frecuente |
| Hipogammaglobulinemia | Poco frecuente | Muy rara | Muy rara |
| **Trastornos hepatobiliares** | | | |
| Aumento de fosfatasa alcalina sérica | Frecuente | Frecuente | Frecuente |
| Aumento de lactato dehidrogenasa sérica | Frecuente | Poco frecuente | Muy frecuente |
| Aumento de enzimas hepáticas | Frecuente | Muy frecuente | Muy frecuente |
| Hepatitis | Frecuente | Muy frecuente | Muy frecuente |
| Hiperbilirrubinemia | Frecuente | Muy frecuente | Muy frecuente |
| Ictericia | Poco frecuente | Frecuente | Frecuente |
| **Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo** | | | |
| Acné | Frecuente | Frecuente | Muy frecuente |
| Alopecia | Frecuente | Frecuente | Frecuente |
| Erupción cutánea | Frecuente | Muy frecuente | Muy frecuente |
| Hipertrofia cutánea | Frecuente | Frecuente | Muy frecuente |
| **Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo** | | | |
| Artralgia | Frecuente | Frecuente | Muy frecuente |
| Debilidad muscular | Frecuente | Frecuente | Muy frecuente |
| **Trastornos renales y urinarios** | | | |
| Aumento de creatinina sérica | Frecuente | Muy frecuente | Muy frecuente |
| Aumento de urea sérica | Poco frecuente | Muy frecuente | Muy frecuente |
| Hematuria | Muy frecuente | Frecuente | Frecuente |
| Insuficiencia renal | Frecuente | Muy frecuente | Muy frecuente |
| **Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración** | | | |
| Astenia | Muy frecuente | Muy frecuente | Muy frecuente |
| Escalofríos | Frecuente | Muy frecuente | Muy frecuente |
| Edema | Muy frecuente | Muy frecuente | Muy frecuente |
| Hernia | Frecuente | Muy frecuente | Muy frecuente |
| Malestar | Frecuente | Frecuente | Frecuente |
| Dolor | Frecuente | Muy frecuente | Muy frecuente |

| | | | |
|---|---|---|---|
| Pirexia | Muy frecuente | Muy frecuente | Muy frecuente |
| Síndrome inflamatorio agudo asociado a inhibidores de la síntesis de purina de novo | Poco frecuente | Poco frecuente | Poco frecuente |

*Descripción de las reacciones adversas seleccionadas*

*Neoplasias malignas*
Los pacientes bajo tratamiento inmunosupresor con asociaciones de medicamentos que incluyen CellCept tienen un mayor riesgo de desarrollar linfomas y otras neoplasias malignas, principalmente en la piel *(véase Precauciones y advertencias)*.

Los datos de seguridad a tres años en pacientes con trasplante renal y cardíaco no mostraron ningún cambio inesperado en la incidencia de neoplasias malignas en comparación con los datos de 1 año. El seguimiento de los pacientes con trasplante hepático fue de al menos 1 año, pero inferior a 3 años.

*Infecciones*
Todos los pacientes tratados con inmunosupresores tienen un mayor riesgo de padecer infecciones bacterianas, víricas o fúngicas (algunas de las cuales pueden conducir a un desenlace mortal), incluyendo aquellas causadas por agentes oportunistas y reactivación viral latente *(véase Precauciones y advertencias)*. Las infecciones más graves fueron sepsis, peritonitis, meningitis, endocarditis, tuberculosis e infección por micobacteria atípica.

Las infecciones oportunistas más comunes en pacientes tratados con CellCept (2 g o 3 g diarios) junto con otros inmunosupresores detectadas en los ensayos clínicos controlados de pacientes con trasplante renal, cardíaco y hepático, a los que se les hizo un seguimiento de al menos 1 año, fueron candida mucocutánea, viremia/síndrome por CMV y Herpes simplex. La proporción de pacientes con viremia/síndrome por CMV fue del 13,5 %. Los casos de nefropatía asociada al virus BK, así como los casos de leucoencefalopatía multifocal progresiva (LMP) asociados al virus JC, han sido notificados en pacientes tratados con inmunosupresores, incluyendo CellCept.

*Trastornos de la sangre y del sistema linfático*
Las citopenias, que incluyen leucopenia, anemia, trombocitopenia y pancitopenia, son riesgos conocidos asociados al micofenolato mofetil y pueden conducir o contribuir a la aparición de infecciones y hemorragias *(véase Precauciones y advertencias)*.

Se han notificado agranulocitosis y neutropenia, por lo que se aconseja la monitorización regular de los pacientes que toman CellCept *(véase Precauciones y advertencias)*. Se han notificado casos de anemia aplásica y fallo de la médula ósea en pacientes tratados con CellCept, algunos de los cuales han provocado la muerte.

Se han notificado casos de aplasia pura de células rojas (APCR) en pacientes tratados con CellCept *(véase Precauciones y advertencias)*.

Se han observado casos aislados de morfología anormal de neutrófilos, incluyendo la anomalía adquirida de Pelger-Huet, en pacientes tratados con Cellcept. Estos cambios no están asociados con una disfunción de los neutrófilos. Estos cambios pueden sugerir una "desviación a la izquierda" en la maduración de los neutrófilos en las investigaciones hematológicas, que pueden ser malinterpretados como un signo de infección en pacientes inmunodeprimidos, como aquellos que reciben CellCept.

*Trastornos gastrointestinales*
Los trastornos gastrointestinales más graves fueron ulceración y hemorragia, que son riesgos conocidos asociados al micofenolato mofetil. Las úlceras bucales, esofágicas, gástricas, duodenales e intestinales a menudo complicadas por hemorragia, así como por hematemesis, melena y formas hemorrágicas de gastritis y colitis se informaron comúnmente durante los ensayos clínicos pivotales. Sin embargo, los trastornos gastrointestinales más comunes fueron diarrea, náuseas y vómitos. La investigación endoscópica de pacientes con diarrea relacionada con CellCept ha revelado casos aislados de atrofia vellosa intestinal *(véase Precauciones y advertencias)*.

*Hipersensibilidad*
Se han notificado reacciones de hipersensibilidad, incluyendo edema angioneurótico y reacción anafiláctica.

*Embarazo, puerperio y periodo perinatal*
Se han notificado casos de aborto espontáneo en pacientes expuestos a micofenolato mofetil sobre todo en el primer trimestre *(véase Fertilidad, embarazo y lactancia).*

*Trastornos congénitos*
Se han observado malformaciones congénitas en el periodo poscomercialización en hijos de pacientes expuestos a CellCept en combinación con otros inmunosupresores *(véase Fertilidad, embarazo y lactancia).*

*Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos*
Se han notificado casos aislados de enfermedad pulmonar intersticial y fibrosis pulmonar en pacientes tratados con CellCept en combinación con otros inmunosupresores, algunos de los cuales han sido mortales. También se han notificado casos de bronquiectasias en niños y adultos.

*Trastornos del sistema inmune*
Se ha notificado hipogammaglobulinemia en pacientes que reciben CellCept en combinación con otros inmunosupresores.

*Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración*
El edema, incluido el edema periférico, facial y escrotal, se notificó con mucha frecuencia durante los ensayos pivotales. El dolor musculoesquelético como mialgia, y dolor de cuello y espalda también se notificó con mucha frecuencia.

Se ha descrito la aparición de síndrome inflamatorio agudo asociado a inhibidores de síntesis de purina de novo en el periodo poscomercialización, como una reacción proinflamatoria paradójica asociada con micofenolato mofetil y ácido micofenólico, caracterizado por fiebre, artralgia, artritis, dolor muscular y marcadores inflamatorios elevados. Los casos notificados en la literatura mostraron rápida mejoría al suspender el medicamento.

*Poblaciones especiales*

*Población pediátrica*
En un ensayo clínico, que incluía a 92 pacientes pediátricos de edades comprendidas entre los 2 meses y los 18 años, tratados dos veces por día con 600 $mg/m^2$ de micofenolato mofetil administrado por vía oral, el tipo y la frecuencia de las reacciones adversas fueron, por lo general, similares a aquellas observadas en pacientes adultos tratados con 1 g de CellCept dos veces por día. No obstante, las siguientes reacciones adversas relacionadas con el tratamiento fueron más frecuentes en la población pediátrica, particularmente en niños menores de 6 años de edad, que en la de adultos: diarrea, sepsis, leucopenia, anemia, e infección.

*Pacientes de edad avanzada*
Los pacientes de edad avanzada ($\geq$ 65 años) en general pueden presentar mayor riesgo de reacciones adversas debido a la inmunosupresión. Los pacientes de edad avanzada que reciben CellCept como parte de un régimen inmunosupresor en combinación, podrían tener mayor riesgo de padecer ciertas infecciones (incluyendo la enfermedad hística invasiva por citomegalovirus), posibles hemorragias gastrointestinales y edema pulmonar, en comparación con individuos jóvenes.

***Comunicación de reportes de reacciones adversas***

Es importante comunicar las presuntas reacciones adversas después de la autorización del medicamento. Esto permite la monitorización continua de la relación riesgo/beneficio. Se solicita a los profesionales de la salud informar sobre cualquier sospecha de eventos adversos asociados con el uso de CellCept® al Área de Farmacovigilancia de Roche al siguiente teléfono 0800-77-ROCHE (76243) o escribiendo a ***argentina.safety@roche.com***.

En forma alternativa, esta información puede ser reportada ante ANMAT.

***"Ante cualquier inconveniente con el producto,***
***el paciente puede llenar la ficha que está en la Página Web de la ANMAT:***
***https://www.argentina.gob.ar/anmat/farmacovigilancia/notificanos***
***o llamar a ANMAT responde al 0800-333-1234"***

## Sobredosificación

Se han notificado casos de sobredosis con micofenolato mofetil en ensayos clínicos y durante la experiencia poscomercialización, en muchos de estos casos no se informaron reacciones adversas. En los casos de sobredosis en los cuales se notificaron reacciones adversas, estas reacciones estaban dentro del perfil de seguridad conocido del medicamento.

Se cree que una sobredosis de micofenolato mofetil posiblemente podría producir una sobresupresión del sistema inmune y aumentar la susceptibilidad a infecciones y una supresión de la médula ósea *(véase Precauciones y advertencias).* Si se desarrolla neutropenia, se debería interrumpir o reducir la dosis de CellCept *(véase Precauciones y advertencias).*

No se prevé la eliminación de cantidades clínicamente significativas de MPA o MPAG por hemodiálisis. Los secuestradores de ácidos biliares, como la colestiramina, pueden eliminar el MPA disminuyendo la recirculación enterohepática del fármaco *(véase Características farmacológicas – Propiedades; Propiedades farmacocinéticas).*

Ante la eventualidad de una sobredosificación, concurrir al Hospital más cercano o comunicarse con los Centros de Toxicología:
Hospital de Pediatría Dr. Ricardo Gutiérrez: (011) 4962-6666/2247;
Policlínico Dr. G. A. Posadas: (011) 4654-6648; (011) 4658-7777;
Hospital General de Niños Dr. Pedro de Elizalde: (011) 4300-2115; (011) 4363-2100/2200 (Interno 6217).

## Observaciones particulares

***Precauciones especiales de conservación***

***Cápsulas:*** **Conservar a temperatura inferior a 25 °C, en el envase original y protegido de la humedad.**

***Comprimidos recubiertos:*** **Conservar a temperatura inferior a 30 °C, en el envase original y protegido de la luz.**

***Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones***

***Cápsulas:*** El micofenolato mofetil ha demostrado efectos teratogénicos (*véase Precauciones y advertencias, Fertilidad, embarazo y lactancia*), por lo tanto, los comprimidos y cápsulas de CellCept no deben ser triturados ni abiertos. Los pacientes también deben evitar la inhalación o el contacto de la piel o las membranas mucosas con el polvo contenido en las cápsulas de CellCept. En caso de contacto, lávese la parte afectada con abundante agua y jabón; los ojos deben lavarse con agua corriente.

***Comprimidos recubiertos:*** Dado que se ha observado efecto teratogénico para el micofenolato mofetil en ratas y conejos, no deben triturarse los comprimidos recubiertos de CellCept.

La eliminación del medicamento no utilizado y de todos los materiales que hayan estado en contacto con él, se realizará de acuerdo con la normativa local.

Este medicamento no debe ser utilizado después de la fecha de vencimiento indicada en el envase.

Mantenga los medicamentos fuera del alcance de los niños.

## Presentación

| | |
|---|---|
| Cápsulas duras con 250 mg | envase con 100 |
| Comprimidos recubiertos con 500 mg | envase con 50 |

Especialidad medicinal autorizada por el Ministerio de Salud.
Certificado N° 45.077.




F. Hoffmann-La Roche S.A., Basilea, Suiza

**Importado por:**
Productos Roche S.A.Q. e I.
Rawson 3150, Ricardo Rojas, Tigre,
Provincia de Buenos Aires, Argentina
Director Técnico: Lucas Marletta Fraile, Farmacéutico

**Servicio de Atención al Cliente (Argentina):**
**0800-77-ROCHE (76243)**

Fecha de última revisión: marzo 2022
Aprobación: 10/02/2023
Disp. ANMAT N° DI-2023-1186-APN-ANMAT#MS (RI + EMA [II/0082 – PSUSA/00010550/202105] + ANMAT [Nvos links Roche y ANMAT para RA] + CDS: 17.0C + 18.0P + 19.0C)
Edición: 15/02/2023